



The Relationship Between Diabetic Retinopathy and Systemic Factors

Diyabetik Retinopati ile Sistemik Faktörler Arasındaki İlişki

Diyabetik Retinopati ve Sistemik Faktörler / Diabetic Retinopathy and Systemic Factors

Ayşe Kevser Demir¹, Sait Alim²

¹Turhal Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü,

²Tokat Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Bölümü, Tokat, Türkiye

Özet

Diyabetes mellitus tüm dünyayı etkileyen ve giderek prevalansı artan bir hastalıktır. Hastaların neredeyse tamamında zaman içinde körlüğe neden olabilen diyabetik retinopati görülür. Hastalığın mikrovasküler komplikasyonu olan diyabetik retinopati tedavisi çoklu yaklaşım gerektirmektedir. Göz ve endokrin doktoru yanında aile hekimi ve diyetisyen gibi diyabet hastası takibi yapan uzmanların da bu konuda bilinçli olması gereklidir. Retinopati oluşumunun geciktirilmesi ya da düşük şiddetli olması sistemik faktörler tarafından kontrol edilebilmektedir. Kan şekeri regülasyonu kötü olan, kan basıncı yüksek olan ve lipid profili kötü olan hastalarda retinopati daha erken ortaya çıkmakta ve retinopati progresyonu artmaktadır. Bu nedenle retinopati oluşumu ile ilişkili sistemik faktörlerin regülasyonu bu komplikasyon ile mücadelede çok önemlidir. Bu derlemede, güncel literatür bilgileri ışığında sistemik risk faktörlerinin diyabetik retinopati üzerine etkileri gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler

Diyabetik Retinopati; Hiperglisemi; HbA1c; Hipertansiyon; Hiperlipidemi; Nefropati; Sigara; Gebelik; Genetik Polimorfizm

Abstract

Diabetes mellitus is a disease that affects entire the world and its prevalence is increasing. Most patients with diabetes mellitus will have developed diabetic retinopathy which can cause blindness in time. The treatment of retinopathy, a microvascular complication of diabetes mellitus, needs a multifaceted approach. For the follow up of diabetic retinopathy, beside ophthalmologist and endocrinologist, family physician and dietician as well should be aware of the disease. Delaying the formation of diabetic retinopathy or to have low intensity can be controlled by systemic factors. In patients with poor regulation of blood sugar, blood pressure and blood lipid profil, retinopathy is seen earlier and its progress is increasing. Therefore, regulation of systemic factors associated with the formation of diabetic retinopathy is very important in the fight against this complication. In this study, systemic risk factors of diabetic retinopathy were discussed with the review of recent literature.

Keywords

Diabetic Retinopathy; Hyperglycemia; HbA1c; Hypertension; Hyperlipidemia; Nephropathy; Smoking; Pregnancy; Genetic Polymorphism

DOI: 10.4328/JCAM.1750

Received: 21.03.2013 Accepted: 14.05.2013 Printed: 01.11.2014 J Clin Anal Med 2014;5(6): 530-6

Corresponding Author: Ayşe Kevser Demir, Turhal Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü, Mareşal Fevzi Çakmak Mah. İskele Tepesi Turhal Merkez, Tokat, Türkiye. T.: +90 3562751706 GSM: +905054908201 E-Mail: kevser_gokce@hotmail.com

Giriş

Diyabetes mellitus genellikle kalıtsal ve çevresel etkenlerin birleşimi ile oluşan ve kan glukoz seviyesinin aşırı derecede yükselmesiyle sonuçlanan metabolik bir bozukluktur. İnsülin eksikliği ya da insüline doku düzeyinde direnç hastalığının patogenezinde önemlidir. Bu hastalıkla mücadelede hastalığın oluşmasını önleyecek tedbirlerin yanında hastalığa bağlı minör ve major komplikasyonların yönetimi önem arz etmektedir [1]. Hem tip 1 hem de tip 2 diyabette görülebilen bu komplikasyonlar hastaların tedavi masraflarını artırır ve yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkiler [2].

Diyabete bağlı mikrovasküler komplikasyonlar sıklıkla böbrekler ve gözlerde görülürken hayatı tehdit eden ölümcül makrovasküler komplikasyonların en sık görüldüğü yer ise kalp ve beyindir [1]. Diyabetik retinopati (DR) diyabete bağlı spesifik ve en önemli mikrovasküler komplikasyondur [3]. Bu komplikasyonun sadece göze sınırlı olmayıp tüm vücudu ilgilendiren bir komplikasyon olduğu yaklaşık 25 yıl kadar önce Hiller ve ark. tarafından tespit edilmiştir [4]. Bu konuda yapılan diğer çalışmalarda DR gelişimi ile inme (strok), koroner kalp hastalığı, kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliği gibi major klinik hastalıklar arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir [5]. Bu durum nedeniyle DR oluşumu mortalite riskinde artışı beraberinde getirmiştir [6]. Amerika'da yapılan geniş katımlı bir çalışma sonucuna göre diyabetik hastalarda herhangi bir evre DR olması hastalarda 16 yıllık takipte %34 ten %89'a kadar değişen oranlarda artmış mortalite ile ilişkilidir [7].

Diyabetik retinopati, diyabete bağlı görülen diğer mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar ile yakından ilişkilidir. Örneğin DR olan hastalarda diyabetik nefropati (DN) görülme oranını da artmaktadır. DR ile diğer mikrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişkinin nedeni net olarak bilinmemekle birlikte bu ilişkiyi açıklayacak birkaç neden öne sürülmektedir. Bunlardan biri DR olan hastalarda, DR olmayanlara göre daha yüksek oranda hipertansiyon ve dislipidemi görülmesidir [8,9]. Bir diğer olası neden ise DR'nin hiperglisemi ile ilişkili endotel disfonksiyonu olmasıdır. Bu nedenle tüm vücudu etkileyen genel bir vasküler patoloji söz konusudur [10,11]. DR oluşumunda etkisi bahsedilen bu son nedene göre retinopati ve nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar küçük arterioller ya da kapiller yataktan damar dışına sızmalar neticesinde ortaya çıkmaktadır.

Girişimsel olmayan klinik muayene ile DR tanısının konması onun sistemik vasküler hastalıklar için kullanışlı bir belirteç olarak kullanılabilmesine olanak tanımaktadır. Diyabetik retinopati ile sistemik vasküler hastalıklar arasındaki yakın ilişki nedeniyle DR sadece göz hekimlerinin değil, aynı zamanda diyetisyen, aile hekimleri, dahiliye ve endokrinoloji uzmanları gibi diyabetli hasta ile ilgilenen uzmanlar için önemli bir bulgudur.

Günümüzde DR tedavisi ağırlıklı olarak göz hekimleri tarafından yönetilmektedir. Bu kapsamda hastalığın erken evrelerinde argon lazer fotokoagülasyon (ALF), sub tenon ya da intravitreal triamsinolon ve göz içine anti-vasküler endotelial büyüme faktörleri (örn; bevacizumab ya da ranibizumab) uygulanmaktadır [12-14]. İleri evre olan persistan vitre hemorajisi, premaküler subhyaloid hemoraji ve traksiyonel retina dekolmanı gibi durumlarda ise cerrahi tedavi uygulanmaktadır [15]. Zamanında ve etkin olarak yapılan ALF birçok hastada hastalığın ilerlemesini durdursa da her hasta için bu durum mümkün değildir. Bu derlemede diyabet hastalarında komplikasyon riskinde artışa neden olan sistemik faktörler ile DR arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Diyabete bağlı retinopati oluşum mekanizması ve hastalıkta retina muayene bulguları

Diyabetik retinopati patofizyolojisi

DR retinal arterioller, kapiller ve venülleri etkileyen bir mikroangiopati. Aynı zamanda büyük retinal damarlarda da hastalığa bağlı değişiklikler vardır. Hastalığın oluşumunda iki temel özellik ön plana çıkmaktadır; mikrovasküler oklüzyon ve vasküler yataktan interstisyel alana sızıntı oluşması.

Kronik kan glukoz düzey yüksekliği ile DR arasındaki ilişki çok iyi bilinmesine rağmen hipergliseminin retinada mikrovasküler olaylara nasıl yol açtığı hala net değildir [16]. Bu ilişkiyi açıklayan muhtemel birkaç mekanizma vardır. Bu mekanizmaların en önemlilerinden birisi polyol yolu ile hücre içinde sorbitol artışı görülmesidir. Normalde hücreler çok küçük bir miktar glukozu polyol yolu ile metabolize eder. Glukoz önce sorbitole çevrilir, daha sonra ise sorbitol dehidrogenaz enzimi ile fruktoza dönüştürülür. Diyabetli hastalarda hiperglisemi nedeniyle polyol yolunun aktivasyonu sonucu artmış sorbitol üretimi hücrelerde ozmotik basıncı artırarak retinopatiye neden olmaktadır [17]. Bir diğer önemli mekanizma ise hiperglisemi nedeni ile lipid ve proteinlerin glikozilasyonudur. Bu durum kronik bir hal aldığında kompleks bir yeniden düzenlenme görülür ve geri dönüşü olmayan ileri glikozilasyon son ürünleri ortaya çıkar [18,19]. Bu maddelerin damar duvarında birikmesi damar duvar sertliği ve endotel disfonksiyonuna neden olarak retinopati oluşumuna katkıda bulunurlar. DR oluşumunda etkisi kabul edilen bir diğer faktör ise oksidatif strestir. Hiperglisemi nedenli oluşan reaktif oksijen ürünleri oksidatif strese neden olur. Reaktif oksijen ürünlerinin ilaçlar ya da hipergliseminin kontrolü ile azaltılması, DR gelişim oranını azaltabilmektedir [20].

Diyabetik retinopatide kapiller damarlarda perisit hücre kaybı görülmesi hastalığın önemli bir bulgusudur. Glukoz tarafından aktive edilen protein kinaz C β 1/2 damar duvarına destek görevi olan bu hücrelerin kaybına yol açabilmektedir [21]. Ayrıca proteinkinaz C aktivasyonu endotelial permeabilite ve ekstraselüler matriks protein sentezine neden olabilmektedir [16]. DR oluşumunda rol oynayan diğer olası faktörler ise şunlardır; inflamasyon, hemodinamik değişiklikler, vasküler endotelial büyüme faktörü ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 gibi büyüme faktörleri ve Renin-Anjiyotensin sistemi [16].

Diyabetik retinopati muayene bulguları

Retinal damarlardaki değişikliklere bağlı olarak artmış vasküler permeabilite nedenli retinada kanama ve ödem DR'nin klinik bulgularının temelini oluşturmaktadır. Bu iki bulgu lokalize olabileceği gibi tüm retinayı kapsayan diffüz şekilde de görülebilir. DR genel olarak proliferatif olmayan, pre-proliferatif ve proliferatif olarak üç farklı sınıfa ayrılır. Mikroanevrizma, mikrohemo-rajisi, sert eksüda ve retina ödemi proliferatif olmayan DR'nin klasiik bulgularıdır. Retina ödemi başlangıçta retinanın dış pleksiform ve iç nükleer tabakaları arasında iken hastalığın ilerlemesi ile iç pleksiform ve retinal sinir tabakasını etkiler hale gelir. Bu bulgular en iyi şekilde biyomikroskop muayenesinde +78 D lens ya da fundus kontakt lens yardımı ile görülür. Pre-proliferatif DR ise vasküler yapılar da değişiklikler (Örn: venüllerde kıvrım artışı ve segmentasyon gibi), koyu leke hemorajileri, yumuşak eksüda (sinir lifi tabakasındaki mikrovasküler oklüzyon nedeniyle oluşur) ve İRMA (intra retinal mikrovasküler anastomoz) bu aşamanın klasik özellikleridir. Proliferatif DR ise bu bulguların tümüne ilaveten neovaskülarizasyon, vitreus dekolmanı ve vitreus ya da retina hemorajisi ile karakterizedir.

Sistemik faktörlerin diyabetik retinopati üzerine etkisi

Diyabet tipi ve süresi

Tip 1 diyabet, pankreastan salgılanan insülinin eksikliğine veya yokluğuna bağlı gelişen diyabet tipidir. Her yaşta ortaya çıkabilmele beraber sıklıkla 30 yaş altında görülür. Tip 1 diyabette insülin vücutta olmadığı için, mutlaka dışarıdan insülin verilmesi gerekir. Bu nedenle tip 1 diyabet insülin bağımlı diyabet olarak bilinir. Tip 2 diyabet ise genellikle daha ileri yaşlarda görülür. Bu tip diyabet temelde iki farklı mekanizma ile oluşur; insülin salgısında bozukluk ya da insülin etkisine vücut direnci gelişmesi. Tedaviye genel olarak insülin direncini kıran oral anti-diyabetik ilaçlar ile başlanır, yeterli sonuç elde edilemez ise insülin tedavisi uygulanır. Diyabet %90 oranında tip 2 şeklinde görülür. DR başlangıç ve şiddeti açısından kısmi farklılıklar gösterse de her iki tip diyabette, özellikle diyabet süresi ile orantılı olarak, yüksek oranlarda görülmektedir. Tip 1 diyabette tanı konulduktan sonra ilk 3-5 yıl içinde çok nadir olarak görme keskinliğini ciddi etkileyecek bir DR gelişir. Fakat tanı konulduktan 20 yıl içinde neredeyse tüm Tip 1 diyabetlilerde DR gelişir [22]. Tip 2 diyabette ise tanı anında olguların yaklaşık %20'sinde DR vardır. Bu oran diyabet süresi ile giderek artar.

Diyabetin süresi DR gelişimi ile çok yakından ilişkili bir faktördür [8,23-25]. Henricsson ve ark. çalışmalarında yaşları 15 ile 34 arasında olan yeni tanı almış ve retinopatisi olmayan hastalar 10 yıl süresince retinopati gelişimi açısından takip edilmiştir [26]. Bu çalışmada 5 yıl sonunda her iki grupta DR gelişimi açısından herhangi bir fark tespit edilmez iken 10 yıl sonunda tip 1 diyabet hastalarının %37'sinde, tip 2 diyabet hastalarının ise %41'inde DR geliştiği tespit edilmiştir. Avrupa'da yapılan bir çalışmada diyabet tanısı konulduktan 10 yıl sonra olguların yaklaşık yarısında DR geliştiği bildirilmiştir [27]. Danimarkada tip 1 genç diyabetli hastalarda yapılan bir çalışmada ise DR görülme oranının 13 yıl sonra %63 olduğu bildirilmiştir [28]. Yine bu çalışmada puberte öncesi diyabet süresinin DR gelişimi için anlamlı düzeyde önemli olduğu tespit edilmiştir. Romero ve ark. [29] DR ve DN olmayan 112 yeni tanı almış hastanın 15 yıl sonra %54'ünde DR görüldüğünü bildirmiştir. Skrivarhaug ve ark. [30] çalışmalarında Tip 1 diyabetik hastaların tanı aldıktan 25 yıl sonra yaklaşık %90'ında DR geliştiği, fakat hastaların ancak %10'unda görmeyi tehdit eden proliferatif DR geliştiği tespit edilmiştir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda 20 yıl sonunda tip 1 diyabet hastalarında tip 2 diyabet hastalarına göre daha az oranda DR geliştiği gösterilmiştir [31,32]. Bu durumun en olası nedeni olarak günümüzde tip 1 diyabet hastalarının metabolik kontrolünün daha iyi olması gösterilmektedir [33,34]

Kan şekeri regülasyonu

Hipergliseminin çeşitli metabolik yolları aktive ederek ya da fonksiyonlarını bozarak DR oluşumu başlatıcı anahtar faktör olduğu kabul edilir. Hücre içinde yüksek glukoz seviyesi protein kinaz C'yi uyarmakta ve bu sayede polyol, poli(ADP-riboz) polimeraz (PARP) ve hekzozamin yolunu aktive etmektedir [35]. Bu durumun bir sonucu olarak reaktif oksijen ürünlerinde bir artış olmaktadır [36]. Aynı zamanda yüksek hücre içi glukoz enzimatik olmayan ileri glikozilasyon son ürünlerinde artmaya neden olmaktadır. Literatürde birçok meta-analizde kan şekeri regülasyonunun DR ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir [37,38]. Klein ve ark. [39] çalışmalarında insülin bağımlı diyabet olgularında 4 yıllık takipte HbA1c düzeyi %12 üzerinde olanlarda HbA1c düzeyi %12'nin altında olanlara göre 3.2 kat daha fazla DR görüldüğü tespit edilmiştir. Ülkemizde Özkağnıcı ve ark. [40]

çalışmalarında göz polikliniğine diyabete bağlı retinopati taranması amaçlı başvuran hastaları değerlendirmiştir. Bu çalışmalarda olgular başvuru anındaki HbA1c düzeyi 8 mg/dL üzeri ve altı olarak iki gruba ayrılmış ve DR görülme oranının HbA1c düzeyi düşük olan grupta %50,7, yüksek olan grupta ise %82,7 olduğu tespit edilmiştir. Göktaş ve ark. [41] çalışmalarında HbA1c ile DR arasındaki ilişki incelenmiş. HbA1c değerleri, retinopatisi olan hastaların %93,7'sinde, olmayan hastaların %63,3'ünde %7,0 ve üzerinde tespit edilmiştir.

Çok merkezli olarak yapılan "United Kingdom Prospective Diabetes Study" (UKPDS) [42] çalışmasında insülin ya da sülfonilüre ile sıkı kan şekeri regülasyonu sağlanan olgular ile konvansiyonel yöntemin uygulandığı diyabet hastaları komplikasyonlar açısından takip edilmiştir. Bu çalışma için yeni tanı almış 3867 tip 2 diyabet hastası 10 yıl boyunca takip edilmiştir. Sonuç olarak HbA1c düzeyinde %11 azalmanın diyabete bağlı mikrovasküler komplikasyonları %25 azalttığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada DR nedenli lazer tedavi (ALF) gereksinimi %29 oranında azalmış olarak tespit edilmiştir. Yine bu çalışmada sıkı kan glukoz kontrolü yapılan grupta diyabete bağlı miyokard enfarktüsü gibi makrovasküler komplikasyonlar %16 oranında daha az bulunmuş, fakat diyabete bağlı mortalite oranları her iki grupta benzer bulunmuştur. Amerikada çok merkezli olarak yapılan "The Diabetes Control and Complications Trial Research Group" (DCCT) [43] çalışmasında tip 1 diyabetli hastalarda insülin yardımı ile yoğun kan şekeri regülasyonun (kan şekerinin ve HbA1c'nin normale yakın aralıkta olması) uzun dönem mikrovasküler komplikasyonlar üzerine etkisini incelemiştir. Bu çalışmada mikrovasküler komplikasyonların tespiti için retinopati ve nefropati varlığı değerlendirilmiştir. Yaklaşık 6,5 ay süren takipte DR'nin yoğun kan şekeri regülasyonu yapılan grupta daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada sonuç olarak yoğun insülin tedavinin mikrovasküler komplikasyonların düşük evreden yüksek evreye ilerlemesini %10-30 oranında azalttığı belirlenmiştir. DCCT bir başka çalışmasında ise diyabete bağlı retinopati, nefropati ve nöropatinin yoğun insülin tedavisi ile kontrol altına alınmış kan glukoz seviyesi olan hastalarda %35 ile %90 oranında azaldığı görülmüştür [44]. Yedi yıl süren takipte ortalama HbA1c düzeyi insülin ile tedavi edilen grupta %7,3 konvansiyonel yöntem ile takip edilen grupta ise %9,1 olarak tespit edilmiştir. Komplikasyonlar başlamadan önce başlanan yoğun insülin tedavisinin progresyonu önlemede en etkin yöntem olduğu bu çalışmada sonuç olarak vurgulanmıştır. Tüm bu aşikar verilerden sonra DCCT yürütmekte olduğu çalışma dizaynını durdurmuştur.

Kan şekerinin insülin ile sıkı kontrolü esnasında hastalarda hipoglisemi ve akantozis nigrigans gibi durumlar oluşabileceği gibi [45] kan şekerinin sıkı kontrolü erken dönemde DR bulgularını kötü-leştirir [46]. Uzun dönemde konvansiyonel tedaviye göre belirgin bir fayda sağlayan yoğun insülin tedavisi erken dönemde tedavi öncesi mevcut olan DR bulgularında kötüleşmeye neden olmaktadır. DCCT [47] çalışmasına göre bu durum yoğun insülin tedavisi alan grupta %13 oranında iken konvansiyonel tedavi grubunda 8% olarak tespit edilmiştir. Brinchmann-Hansen ve ark. çalışmasında [46] ise yoğun insülin tedavisi (subkutan yada çoklu enjeksiyon şeklinde) başlandıktan 3-6 ay sonra hastaların neredeyse %50'sinde yumuşak eksüda görüldüğü tespit edilmiş olup, tedaviye başlandıktan kısa bir süre sonra görülen bu durumun geçici kan glukoz dalgalanmaları neticesinde olduğu kanaatine varmışlardır. Kan şekerinin insülin ile sıkı kontrolünün sistemik etkilerini değerlendiren bir meta-analizde bu tedavi yöntemi ile tedavi olan hastalarda hipoglisemi görülme oranının konvansiyonel yöntem ile tedavi olanlara göre %30 art-

tığı tespit edilmiştir [37].

Kan basınç regülasyonu

Diyabetik hastaların yaklaşık yarısında görülen hipertansiyon hastalığının prognozunu kötüleştirmenin yanında hastalığa bağlı komplikasyon görülme oranlarında artışa neden olmaktadır [48]. Diyabetik retinopati patogenezinde oküler kan perfüzyonu önemli bir antitedir. Bu nedenle oküler damarlarda otonomik disregülasyona neden olan hipertansiyonun varlığı DR gelişimi için önemli bir etkidir [49]. Hipertansiyon DR progresyonu üzerindeki olumsuz etkisini muhtemelen oksidatif stres ve inflamasyonu teşvik ederek yapmaktadır [50]. Aşağıda bahsedilecek olan geniş olgu serisini içeren çalışmalarda kan şekeri ve kan basıncının iyi regülasyonunun DR gelişimini azalttığı açık bir şekilde gösterilmiştir.

Hindistan'da yapılan bir çalışmada 1414 tip 2 diyabet tanısı almış birey DR risk faktörleri açısından değerlendirilmiş [51]. Bu çalışmada kan şekeri düzeyi yanında sistemik hipertansiyonun DR gelişimi için önemli bir parametre olduğunu göstermiştir.

Çok merkezli olarak yürütülen "Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy" (WESDR) [52] çalışması sonucuna göre tip 1 diyabet hastalarında tanı anında diyastolik kan basıncının yüksek olmasının kan şekeri regülasyonundan bağımsız olarak DR progresyonunda ilerlemeye neden olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada ayrıca tanı anında normal diastolik kan basıncına sahip olup 4 yıl sonra ilk değerlerine göre artış görülen olgularda da DR progresyonunun ilerlediği gözlenmiştir. WESDR çalışma grubunun bir diğer raporunda ise sistolik kan basıncının DR progresyonu üzerine etkisi detaylı olarak incelenmiştir [53]. Bu çalışmada 996 genç yaşta tanı almış diyabet hastası ve 1370 ileri yaşta diyabet tanısı almış olgu çalışmaya alınmış. Çalışmaya başlandıktan 4 yıl sonra çalışmayı tamamlayan olgu sayısı bu iki grupta sırası ile 891 ve 987 iken 10 yıl sonunda bu değerler sırası ile 765 ve 533 kişi olmuş. Sonuç olarak bu çalışmada erken tanı alan diyabet hastalarında sistolik kan basıncında 10 mmHg artışın görülmesi diğer risk faktörleri ekarte edildikten sonra DR progresyonu için bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. Fakat benzer bir ilişki ileri yaşta diyabet tanısı alan olgularda tespit edilmemiştir.

UKPDS çalışma grubunun kan basıncı ile DR arasındaki ilişkiyi değerlendiren 1919 olgunun 6 yıllık takip süresini tamamladığı çalışmalarının sonucuna göre ise sistolik kan basıncı ile DR insidansı yakın ilişkili olduğu tespit edilmiştir [54]. Bu çalışmada sistolik kan basıncının 125 mmHg üzerinde olanların DR gelişimi için sistolik kan basıncı 125 mmHg altında olanlara göre 3 kat daha fazla risk taşıdıkları tespit edilmiştir. UKPDS [55] grubunun bir başka çalışma sonuç raporunda ise hipertansif olgularda ortalama sistolik kan basıncının her 10 mmHg azaltılmasının diyabete bağlı herhangi bir komplikasyon oranını %12 azalttığı tespit edilmiştir. Detaylı inceleme yapıldığında ise her 10 mmHg sistolik kan basınç azaltılmasının diyabete bağlı ölüm riskini %15, miyokard enfarktüs riskini %11 ve mikrovasküler komplikasyon riskini %13 azalttığı görülmüştür.

Kan lipid düzeyi regülasyonu

Hiperlipideminin DR gelişimi için bir risk faktörü olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır [56]. Yüksek lipid düzeyi diyabet hastalarında DR ile ilişkilidir, bu durum özellikle diyabetik maküla ödemi ile daha yakından ilişkilidir [57]. Lipid düzeyinin DR başlangıcını ve oluşmuş DR'nin progresyonu nasıl artırdığı henüz net olarak bilinmemektedir. Hiperlipiemiye bağlı keton cisimleri, açıl karni-tin, çoklu doymamış yağ asitleri, sfingolipidler ve ok-

side olmuş yağ asitlerindeki değişimler DR oluşumunda etkili olduğu iddia edilmektedir [56,58-60]. Lipid düşürücü (örn; fibratlar) ve kolesterol düşürücü ilaçların (örn; statinler) DR tedavisinde fayda sağlamaları, lipidlerin DR oluşumunda rolü olduğunun bir başka göstergesi sayılabilir [61].

Diyabetli hastalarda "American Diabetes Association" verilerine göre olması hedeflenen LDL kolesterol ve trigliserid değerlerinin sırası ile <100 mg/dl ve <150 mg/dl, HDL değerinin ise erkeklerde >40 mg/dl, kadınlarda >50 mg/dl olduğu rapor edilmiştir [62].

Diğer faktörler

Sigara

Sigara kan şekeri düzeyini etkilemektedir. Sigara kan şekeri üzerine etkisini genellikle insülin üzerinden gerçekleştirir. Sigara insülin gereksinimini artıran bazı hormonların (örn: büyüme hormonu ve kortizol) salgılanımını artırmaktadır [63]. Ayrıca sigara insülinin böbreklerden atılımını azaltmakta ve kanda insülin seviyesinde artışa neden olmaktadır [64]. Fakat sigara insüline direnci de artırmaktadır. Goa ve ark. [65] çalışmalarında glukoz tolerans testi normal olan bireylerde sigara içmenin insülin direncine neden olan retinol bağlayan protein 4 düzeyini artırdığını tespit etmişlerdir.

Sigara içen diyabetik hastalarda hipoglisemi atağı görülme oranı artmaktadır. Tip 1 diyabetli erişkin 1076 hastanın incelendiği bir çalışmada sigara içmek şiddetli hipoglisemi görülmesi ile ilişkili bulunmuştur [66]. Hirai ve ark. [67] çalışmalarında tip 1 diyabetik hastalarda sigaranın hipoglisemi üzerine etkisini değerlendirmiştir. Yaptıkları çalışmalarında sigara içen tip 1 diyabetli hastalarda hipoglisemi atağı görülme oranının sigara içenlerde içmeyenlere göre yaklaşık 2,6 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

Sigara içmek diyabete bağlı mikrovasküler komplikasyonları etkilemektedir. Sigara kullanımı diyabetli hastalarda nefropati oluşumunu ve progresyonunu belirgin bir şekilde artırmaktadır [68,69]. Fakat sigaranın diyabetik retinopati üzerine etkisi henüz net olarak bilinmemektedir. Literatürde çoğu çalışmada sigara içmemek DR için bir risk faktörü olarak gösterilmektedir [55,70,71]. Bunun yanında sigara içmenin diyabetik retinopati progresyonunu artırdığını iddia eden çalışmalar da vardır [72].

Hamilelik

Pregestasyonel diyabet varlığı her iki tip diyabette de DR oluşmasını veya oluşmuş DR'nin progresyonunu artırmaktadır [73]. Hamilelik öncesi DR insidansı her iki tip diyabette benzer olup %10-36 oranındadır. Tip 1 diyabette hamilelikte DR görülme insidansı belirgin bir artış göstererek %57-62 oranına çıkmaktadır [74]. İlginçtir ki tip 2 diyabette DR görülme insidansı çok az bir artış göstermektedir [75]. Hamile diyabetlerde retinopati progresyonunu değerlendiren geniş katılımlı çalışmalarda DR progresyon insidansının %8 ile 70 gibi geniş bir aralıkta olduğu görülmüştür [73,76]. Gebelikte DR progresyonunda diyabetin tipinin etkili olmasının yanında diyabet süresi, kan şekeri regülasyonu ve hipertansiyon gibi diğer risk faktörleri de önemlidir [73]. Hamilelik döneminde DR progresyonu ilerlese de doğumdan sonra regresyon görülebilmektedir [77].

Nefropati

Diyabetik retinopati gibi DN de oldukça sık görülen önemli bir mikrovasküler komplikasyondur. DR kadar sık olmayan bu komplikasyon tip 1 diyabetlilerde %25-30 oranındadır [78]. Nefropati varlığı ile retinopati insidansı arasında yakın bir ilişki vardır [79]. Romero ve ark. [29] çalışmalarında tip 1 diyabet

tanısı alan ve mikrovasküler komplikasyonu bulunmayan hastaların 15 yıllık takibi sonucunda %54 oranında DR, %41 oranında ise mikroalbuminüri görüldüğü bildirilmiştir. Bu çalışmada DN görülme oranı ise %20 olarak rapor edilmiştir. Nefropatisi olan diyabet hastalarının 5 yıl içinde yaklaşık yarısında, 12 yıl içinde ise %75'inde DR görülmektedir [80]. Bunun yanında bazı çalışmalar DN'nin DR progresyonu için bir belirteç olduğunu iddia etmektedir [81]. Ayrıca DR varlığı her iki tip diyabette de DN açısından hastaların yüksek risk taşıdığına göstergesi kabul edilmektedir [82-84].

Genetik faktörler

Risk faktörlerinin varlığı ile diyabete bağlı komplikasyonların görülme oranı ve şiddetinde artma olduğu iyi bilinmektedir. Fakat bazı diyabet hastalarında önemli bir risk faktörü yokken şiddetli komplikasyonlar görülebilmekte, hatta bazı hastalarda çoklu risk faktörlerine rağmen belirgin bir komplikasyon görülmemektedir. Bu durum açıklamaya yönelik yapılan çalışmalarda genetik faktörlerin hastalarda komplikasyon görülme oranlarını etkilediği gösterilmiştir [85]. Sorbitol yolunda hız sınırlayıcı enzim olan aldoz redüktaz ile ilişkili olan genetik polimorfizmler DR görülme oranlarında farklılıklara neden olmaktadır [85-88]. Vasküler proliferasyon ve mikroanjyopati üzerine etkisi olan diğer faktörler ile ilişkili genlerdeki polimorfizmlerin DR üzerine etkisi günümüzde güncel araştırma konularındandır. Bu kapsamda vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) [89,90], tümör büyüme faktörü-beta1 (TGF-beta1) [91], plazmin aktivatör inhibitör-1 [92] ileri glikolizasyon son ürünleri reseptörü (RAGE) [93], anjiyotensin dönüştürücü enzim [94,95] genlerindeki polimorfizmlerin DR ile ilişkileri olduğu bilinmektedir. Bunun yanında etkisi hala tartışmalı olan endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) [96-98], metilen tetrahidrofolat redüktaz [99-101], adiponektin [102,103] genlerine ait polimorfizmlerin DR üzerine etkisi henüz net değildir.

Sonuç olarak diyabetik retinopati varlığı ve şiddeti sistemik faktörlerden önemli ölçüde etkilenmektedir. Göz hekimi tarafından uygulanacak tedavilerin yanında DR oluşumunu etkileyen başta hiperglisemi, hiperlipidemi ve hipertansiyon olmak üzere sistemik risk faktörlerinin regülasyonu gereklidir.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

- Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev* 2013;93(1):137-88.
- Bihan H, Ramentol M, Fysekidis M, Auclair C, Gerbaud L, Desbiez F, et al. Screening for deprivation using the EPICES score: a tool for detecting patients at high risk of diabetic complications and poor quality of life. *Diabetes Metab* 2012;38(1):82-5.
- Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. retinopathy: a systematic review. *JAMA* 2007;298(8):902-16.
- Hiller R, Sperduto RD, Podgor MJ, Ferris FL, 3rd, Wilson PW. Diabetic retinopathy and cardiovascular disease in type II diabetics. The Framingham Heart Study and the Framingham Eye Study. *Am J Epidemiol* 1988;128(2):402-9.
- Wong TY, Cheung N, Islam FM, Klein R, Criqui MH, Cotch MF, et al. Relation of retinopathy to coronary artery calcification: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol* 2008;167(1):51-8.
- Cheung N, Wong TY. Diabetic retinopathy and systemic vascular complications. *Prog Retin Eye Res* 2008;27(2):161-76.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. Association of ocular disease and mortality in a diabetic population. *Arch Ophthalmol* 1999;117(11):1487-95.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984;102(4):520-6.
- Klein R, Sharrett AR, Klein BE, Moss SE, Folsom AR, Wong TY, et al. The association of atherosclerosis, vascular risk factors, and retinopathy in adults

- with diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Ophthalmology* 2002;109(7):1225-34.
- Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989;32(4):219-26.
- Parving HH, Nielsen FS, Bang LE, Smidt UM, Svendsen TL, Chen JW, et al. Macro-microangiopathy and endothelial dysfunction in NIDDM patients with and without diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1996;39(12):1590-7.
- Gratton I, Gazocchi M, Simonini F, Fattori CM, Citroni M. Argon laser photocoagulation in the management of retinal detachment and predisposing lesions. *Lasers Surg Med* 1984;4(4):337-44.
- Aylward GW, Pearson RV, Jagger JD, Hamilton AM. Extensive argon laser photocoagulation in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1989;73(3):197-201.
- Salman AG. Intrasilicone bevacizumab injection for iris neovascularization after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmic Res* 2013;49(1):20-4.
- Hwang JC, Sharma AG, Elliott D. Fellow eye vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy in an inner city population. *Br J Ophthalmol* 2013;97(3):297-301.
- Chistiakov DA. Diabetic retinopathy: pathogenic mechanisms and current treatments. *Diabetes Metab Syndr* 2011;5(3):165-72.
- Hohman G, Nishimura C, Robison Jr WG. Aldose reductase and polyol in cultured pericytes of human retinal capillaries. *Exp Eye Res* 1989;48(1):55-60.
- Stitt AW. The role of advanced glycation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Exp Mol Pathol* 2003;75(1):95-108.
- Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* 2001;44(2):129-46.
- Arden GB, Sivaprasad S. Hypoxia and oxidative stress in the causation of diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rev* 2011;7(5):291-304.
- Caldwell RB, Bartoli M, Behzadian MA, El-Remessy AE, Al-Shabraway M, Platt DH, et al. Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: role of oxidative stress. *Curr Drug Targets* 2005;6(4):511-24.
- Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, et al. Retinopathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(1):84-7.
- Mitchell P. The prevalence of diabetic retinopathy: a study of 1300 diabetics from Newcastle and the Hunter Valley. *Aust J Ophthalmol* 1980;8(3):241-6.
- Constable IJ, Knuiman MW, Welborn TA, Cooper RL, Stanton KM, McCann VJ, et al. Assessing the risk of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1984;97(1):53-61.
- Jerneld B, Algreve P. Relationship of duration and onset of diabetes to prevalence of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1986;102(4):451-7.
- Henricsson M, Nyström L, Blohmé G, Ostman J, Kullberg C, Svensson M, et al. The incidence of retinopathy 10 years after diagnosis in young adult people with diabetes: results from the nationwide population-based Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetes Care* 2003;26(2):349-54.
- Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1994;37(3):278-85.
- Olsen BS, Johannesen J, Sjølie AK, Borch-Johnsen K, Hougarrds P, Thorsteinsson B, et al. Metabolic control and prevalence of microvascular complications in young Danish patients with type 1 diabetes mellitus. Danish Study Group of Diabetes in Childhood. *Diabet Med* 1999;16(1):79-85.
- Romero P, Salvat M, Fernandez J, Baget M, Martinez I. Renal and retinal microangiopathy after 15 years of follow-up study in a sample of type 1 diabetes mellitus patients. *J Diabetes Complications* 2007;21(2):93-100.
- Skrivarhaug T, Fosmark DS, Stene LC, Bangstad HJ, Sandvik L, Hanssen KF, et al. Low cumulative incidence of proliferative retinopathy in childhood-onset type 1 diabetes: a 24-year follow-up study. *Diabetologia* 2006;49(10):2281-90.
- Hovind P, Tarnow L, Rossing K, Rossing P, Eising S, Larsen N, et al. Decreasing incidence of severe diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(4):1258-64.
- Lecaire TJ, Palta M, Klein R, Klein BE, Cruickshanks KJ. Assessing progress in retinopathy outcomes in type 1 diabetes: comparing findings from the Wisconsin Diabetes Registry Study and the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 2013;36(3):631-7.
- Sastre J, Pinés PJ, Moreno J, Aguirre M, Blanco B, Calderón D, et al. Metabolic control and treatment patterns in patients with type 1 diabetes in Castilla-La Mancha: the DIABetes tipo 1 in Castilla La Mancha study. *Endocrinol Nutr* 2012;59(9):539-46.
- Kotoula MG, Koukoulis GN, Zintzaras E, Karabatsas CH, Chatzoulis DZ. Metabolic control of diabetes is associated with an improved response of diabetic retinopathy to panretinal photocoagulation. *Diabetes Care* 2005;28(10):2454-7.
- Obrosova IG, Kador PF. Aldose reductase / polyol inhibitors for diabetic retinopathy. *Curr Pharm Biotechnol* 2011;12(3):373-85.
- Ola MS, Nawaz MI, Siddiquei MM, Al-Amro S, Abu El-Asrar AM. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic retinopathy. *J Diabetes Complications* 2012;26(1):56-64.
- Steiner G. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *Cardiovasc Drugs Ther* 2009;23(5):403-8.
- Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet* 1993;341(8856):1306-9.
- Klein R, Palta M, Allen C, Shen G, Han DP, D'Alessio DJ. Incidence of retinopathy and associated risk factors from time of diagnosis of insulin-dependent diabetes. *Arch Ophthalmol* 1997;115(3):351-6.

40. Özyağınıcı A, Ahmet H, Kamaş Ü. Diabetik retinopatide sistemik risk faktörleri. *MN Oftalmoloji* 2004;11(1):38-43.
41. Göktaş A, Karakökçü Ç, Ataş M, Demircan S. Labil hemoglobin A1c ve Tip II diyabetik retinopati arasındaki ilişki. *Retina Vitreus* 2012;20(2):124-128.
42. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352(9131):837-53.
43. Barr CC. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive insulin therapy, by The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *Surv Ophthalmol* 2001;45(5):459-60.
44. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *JAMA* 2002;287(19):2563-9.
45. Buzasi K, Sapi Z, Jeremdy G. Acanthosis nigricans as a local cutaneous side effect of repeated human insulin injections. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;94(2):34-6.
46. Brinchmann-Hansen O, Dahl-Jorgensen K, Hanssen KF, Sandvik L. The response of diabetic retinopathy to 41 months of multiple insulin injections, insulin pumps, and conventional insulin therapy. *Arch Ophthalmol* 1988;106(9):1242-6.
47. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 1998;116(7):874-86.
48. Dost A, Klinkert C, Kapellen T, Lemmer A, Naeke A, Grabert M, et al. Arterial hypertension determined by ambulatory blood pressure profiles: contribution to microalbuminuria risk in a multicenter investigation in 2,105 children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31(4):720-5.
49. Ciulla TA, Harris A, Latkany P, Piper HC, Arend O, Garzosi H, et al. Ocular perfusion abnormalities in diabetes. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80(5):468-77.
50. Pinto CC, Silva KC, Biswas SK, Martins N, De Faria JB, De Faria JM. Arterial hypertension exacerbates oxidative stress in early diabetic retinopathy. *Free Radic Res* 2007;41(10):1151-8.
51. Raman R, Gupta A, Kulothungan V, Sharma T. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in subjects with suboptimal glycemic, blood pressure and lipid control. *Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetic Study (SN-DREAMS, Report 33)*. *Curr Eye Res* 2012;37(6):513-23.
52. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 1998;105(10):1801-15.
53. Klein BE, Klein R, Moss SE, Palta M. A cohort study of the relationship of diabetic retinopathy to blood pressure. *Arch Ophthalmol* 1995;113(5):601-6.
54. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 2001;44(2):156-63.
55. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321(7258):412-9.
56. Fu D, Wu M, Zhang J, Du M, Yang S, Hammad SM, et al. Mechanisms of modified LDL-induced pericyte loss and retinal injury in diabetic retinopathy. *Diabetologia* 2012;55(11):3128-40.
57. Ansquer JC, Foucher C, Aubonnet P, Le Malicot K. Fibrates and microvascular complications in diabetes--insight from the FIELD study. *Curr Pharm Des* 2009;15(5):537-52.
58. Adibhatla RM, Hatcher JF. Role of lipids in brain injury and diseases. *Future Lipidol* 2007;2(4):403-422.
59. Al-Shabraway M, Mussell R, Kahook K, Tawfik A, Eladl M, Sarthy V, et al. Increased expression and activity of 12-lipoxygenase in oxygen-induced ischemic retinopathy and proliferative diabetic retinopathy: implications in retinal neovascularization. *Diabetes* 2011;60(2):614-24.
60. Fox TE, Kester M. Therapeutic strategies for diabetes and complications: a role for sphingolipids? *Adv Exp Med Biol* 2010;688:206-16.
61. Ladenson PW, Kristensen JD, Ridgway EC, Olsson AG, Carlsson B, Klein I, et al. Use of the thyroid hormone analogue eprotirome in statin-treated dyslipidemia. *N Engl J Med* 2010;362(10):906-16.
62. Solano MP, Goldberg RB. Management of dyslipidemia in diabetes. *Cardiol Rev* 2006;14(3):125-35.
63. Gossain VV, Sherna NK, Srivastava L, Michelakis AM, Rovner DR. Hormonal effects of smoking--II: Effects on plasma cortisol, growth hormone, and prolactin. *Am J Med Sci* 1986;291(5):325-7.
64. Bott S, Shafagoj YA, Sawicki PT, Heise T. Impact of smoking on the metabolic action of subcutaneous regular insulin in type 2 diabetic patients. *Horm Metab Res* 2005;37(7):445-9.
65. Gao S, Wang YH, Li M. Cigarette smoking increases levels of retinol-binding protein-4 in healthy men with normal glucose tolerance. *Chin Med J (Engl)* 2012;125(10):1686-9.
66. Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Heller SR, Wallace TM, Rasmussen AK, Jorgensen HV, et al. Severe hypoglycaemia in 1076 adult patients with type 1 diabetes: influence of risk markers and selection. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20(6):479-86.
67. Hirai FE, Moss SE, Klein BE, Klein R. Severe hypoglycemia and smoking in a long-term type 1 diabetic population: Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 2007;30(6):1437-41.
68. Biesenbach G, Grafinger P, Janko O, Zazgornik J. Influence of cigarette-smoking on the progression of clinical diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Clin Nephrol* 1997;48(3):146-150.
69. Gambaro G, Bax G, Fusaro M, Normanno M, Manani SM, Zanella M, et al. Cigarette smoking is a risk factor for nephropathy and its progression in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab* 2001;14(6):337-342.
70. Moss SE, Klein R, Klein BE. Cigarette smoking and ten-year progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1996;103(9):1438-42.
71. Moss SE, Klein R, Klein BE. Association of cigarette smoking with diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1991;14(2):119-26.
72. Hu R, Zhang XX, Wang WQ, Lau CP, Tse HF. Smoking, homocysteine and degree of arteriolar retinopathy. *Atherosclerosis* 2005;183(1):95-100.
73. Errera MH, Kohly RP, da Cruz L. Pregnancy-associated retinal diseases and their management. *Surv Ophthalmol* 2013;58(2):127-42.
74. Rahman W, Rahman FZ, Yassin S, Al-Suleiman SA, Rahman J. Progression of retinopathy during pregnancy in type 1 diabetes mellitus. *Clin Experiment Ophthalmol* 2007;35(3):231-6.
75. Rasmussen KL, Laugesen CS, Ringholm L, Vestgaard M, Damm P, Mathiesen ER. Progression of diabetic retinopathy during pregnancy in women with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010;53(6):1076-83.
76. Price JH, Hadden DR, Archer DB, Harley JM. Diabetic retinopathy in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;91(1):11-7.
77. Chan WC, Lim LT, Quinn MJ, Knox FA, McCance D, Best RM. Management and outcome of sight-threatening diabetic retinopathy in pregnancy. *Eye (Lond)* 2004;18(8):826-32.
78. Esmatjes E, De Alvaro F. Incidence of diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients in Spain: 'Estudio Diamante'. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;57(1):35-43.
79. Wolf G, Muller N, Mandecka A, Muller UA. Association of diabetic retinopathy and renal function in patients with types 1 and 2 diabetes mellitus. *Clin Nephrol* 2007;68(2):81-6.
80. Ballone E, Colagrande V, Di Nicola M, Di Mascio R, Di Mascio C, Capani F. Probabilistic approach to developing nephropathy in diabetic patients with retinopathy. *Stat Med* 2003;22(24):3889-97.
81. Romero Aroca P, Salvat Serra M, Mendez Marin I, Martinez Salcedo I. [Is microalbuminuria a risk factor for diabetic retinopathy?]. *J Fr Ophthalmol* 2003;26(7):680-4.
82. Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *BMJ* 1997;314(7083):783-8.
83. Park JY, Kim HK, Chung YE, Kim SW, Hong SK, Lee KU. Incidence and determinants of microalbuminuria in Koreans with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21(4):530-4.
84. Villar G, Garcia Y, Goicolea I, Vazquez JA. Determinants of development of microalbuminuria in normotensive patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 1999;25(3):246-54.
85. Kumaramanickavel G, Sriprya S, Ramprasad VL, Upadhyay NK, Paul PG, Sharma T. Z-2 aldose reductase allele and diabetic retinopathy in India. *Ophthalmic Genet* 2003;24(1):1-8.
86. Katakami N, Kaneto H, Takahara M, Matsuoka TA, Imamura K, Ishibashi F, et al. Aldose reductase C-106T gene polymorphism is associated with diabetic retinopathy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;92(3):57-60.
87. Xu M, Chen X, Yan L, Cheng H, Chen W. Association between (AC)n dinucleotide repeat polymorphism at the 5'-end of the aldose reductase gene and diabetic nephropathy: a meta-analysis. *J Mol Endocrinol* 2008;40(5):243-51.
88. Olmos P, Bastias MJ, Vollrath V, Toro L, Trincado A, Salinas P, et al. C(-106)T polymorphism of the aldose reductase gene and the progression rate of diabetic retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;74(2):175-82.
89. Qiu M, Xiong W, Liao H, Li F. VEGF -634G>C polymorphism and diabetic retinopathy risk: A meta-analysis. *Gene* 2013;518(2):310-5.
90. Kim HW, Ko GJ, Kang YS, Lee MH, Song HK, Kim HK, et al. Role of the VEGF 936 C/T polymorphism in diabetic microvascular complications in type 2 diabetic patients. *Nephrology (Carlton)* 2009;14(7):681-8.
91. Beránek M, Kanková K, Benes P, Izakovicová-Hollá L, Znojil V, Hájek D, et al. Polymorphism R25P in the gene encoding transforming growth factor-beta (TGF-beta1) is a newly identified risk factor for proliferative diabetic retinopathy. *Am J Med Genet* 2002;109(4):278-83.
92. Zhang T, Pang C, Li N, Zhou E, Zhao K. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and retinopathy risk in type 2 diabetes: a meta-analysis. *BMC Med* 2013; DOI: 10.1186/1741-7015-11-1.
93. Kumaramanickavel G, Ramprasad VL, Sriprya S, Upadhyay NK, Paul PG, Sharma T. Association of Gly82Ser polymorphism in the RAGE gene with diabetic retinopathy in type II diabetic Asian Indian patients. *J Diabetes Complications* 2002;16(6):391-4.
94. Zhou JB, Yang JK. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with proliferative diabetic retinopathy: a meta-analysis. *Acta Diabetol* 2010;47(1):187-93.
95. Lu Y, Ge Y, Hu Q, Shi Y, Xue C, Shi Y, et al. Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and diabetic retinopathy in the Chinese population. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2012;13(2):289-95.
96. Taverna MJ, Sola A, Guyot-Argeon C, Pachet N, Bruzzo F, Chevalier A, et al.

- eNOS4 polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase predicts risk for severe diabetic retinopathy. *Diabet Med* 2002;19(3):240-5.
97. Fujita H, Narita T, Meguro H, Ishii T, Hanyu O, Suzuki K, et al. Lack of association between an eNOS gene polymorphism and diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients with proliferative diabetic retinopathy. *Horm Metab Res* 2000;32(2):80-3.
98. Bazzaz JT, Amoli MM, Pravica V, Chandrasecaran R, Boulton AJ, Larjani B, et al. eNOS gene polymorphism association with retinopathy in type 1 diabetes. *Ophthalmic Genet* 2010;31(3):103-7.
99. Maeda M, Fujio Y, Azuma J. MTHFR gene polymorphism and diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rev* 2006;2(4):467-76.
100. Yoshioka K, Yoshida T, Takakura Y, Kogure A, Umekawa T, Toda H, et al. No association between the MTHFR gene polymorphism and diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients without overt nephropathy. *Diabetes Care* 2003;26(6):1947-8.
101. Niu W, Qi Y. An updated meta-analysis of methylenetetrahydrofolate reductase gene 677C/T polymorphism with diabetic nephropathy and diabetic retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;95(1):110-8.
102. Yoshioka K, Yoshida T, Takakura Y, Umekawa T, Kogure A, Toda H, et al. Adiponectin gene polymorphism (G276T) and diabetic retinopathy in Japanese patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004;21(10):1158-9.
103. Rudofsky G Jr, Schlimme M, Schlotterer A, von Eynatten M, Reismann P, Tafel J, et al. No association of the 94T/G polymorphism in the adiponectin gene with diabetic complications. *Diabetes Obes Metab* 2005;7(4):455-9.